

**Family list**

1 family member for:

**JP52110835**

Derived from 1 application.

**1 REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING  
BENZANILIDE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT**

Publication info: JP52110835 A - 1977-09-17

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-110835  
(43)Date of publication of application : 17.09.1977

---

(51)Int.CI. A61K 31/165  
A61K 31/19  
A61K 31/22  
A61K 31/24  
A61K 31/165  
A61K 31/19  
A61K 31/22  
A61K 31/24

---

(21)Application number : 51-026779 (71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND

(22)Date of filing : 11.03.1976 (72)Inventor : UMEZAWA HAMAO  
TAKEUCHI TOMIO  
TAKAMATSU AKIRA  
MORI TOSHIAKI

---

**(54) REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING BENZANILIDE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT**

**(57)Abstract:**

PURPOSE: Low-toxicity benzanilide derivatives useful for treating chronic allergic diseases which require continued administration for a long period, especially auto-immunological diseases.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭52-110835

⑤Int. Cl <sup>3</sup>	識別記号	⑥日本分類	序内整理番号
A 61 K 31/165	ABC	30 G 126.21	7432-44
	ABF	30 G 128.11	7432-44
A 61 K 31/19	ABC	30 G 128.121	7432-44
	ABF	30 G 127.1	7432-44
A 61 K 31/22	ABC	30 H 211	5727-44
	ABF	30 H 23	5727-44
A 61 K 31/24	ABC		
	ABF		

⑦公開 昭和52年(1977)9月17日

発明の数 1  
審査請求 有

(全 12 頁)

⑧ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

⑨発明者 竹内富雄

東京都品川区東五反田5-1-11

⑩特 願 昭51-26779

⑪出 願 昭51(1976)3月11日

東京都品川区上大崎3丁目14番23号

⑫発明者 梅沢浜夫

⑬代理人 弁理士 矢野武 外1名

最終頁に続く

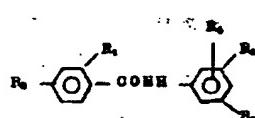
東京都練馬区豊玉北4丁目23番地

発明の名称 ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

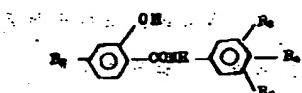
本誘導体を有効成分として、その1種又は2種以上に不活性な医薬用担体を加え又は加えずしてなる免疫疾患治療剤。

特許請求の範囲

1. 次の一式



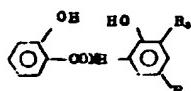
〔式中、R<sub>1</sub>は本環基、又は-O-C(=O)-Y(又は低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R<sub>2</sub>は水素原子、ヘロゲン原子、低級アルキル基、又は低級烷基低級アルキル基を示す。R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>は2'位又は4'位のいすれかに置換した水素基又は低級アルキル基、-O-C(=O)-Y(又は上記で示すものと同じ意味をもつ)又は-O-C(=O)-OOHを示す〕で表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。



〔式中、R<sub>1</sub>は水素原子、ヘロゲン原子、トリフルオロメチル基又は低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。R<sub>4</sub>は水素基、低級アルコキシ基、-O-C(=O)-OOH又は-O-C(=O)-Y(又は低級アルキル基又はフェニル基を示す)〕で表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。

ベンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

## 6 次式



[式中、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は水素原子、ヘロゲン原子及び溴素を1乃至4の低級アルキル基を示す]で

表わされるベンメアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

5 3', 5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療用。

6 免疫疾患治療用が自己免疫疾患治療用である特許請求の範囲第4又は5項記載の免疫疾患治療用。

10 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剤である特許請求の範囲第1又は6, 8, 9, 10又は11項記載の免疫疾患治療用。

11 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する生剤である特許請求の範囲第1又は6, 8, 9, 10又は11項記載の免疫疾患治療用。

## 12 発明の詳細な説明

本発明は種々の免疫応答抑制作用を有するベンメアニリド誘導体を含む免疫疾患治療用に關し、

13 特に詳しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の関与する炎症疾患に対し、治療効果を有するベンメアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療用に関するもの。

14 本発明者らは先にベンメアニリド系化合物のうち、ヒステオリン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃酸分泌抑制、抗炎症、解熱等の治療用として有効

2 免疫疾患治療用が多発性硬化症(MS)治療用である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

3 免疫疾患治療用が皮膚アレルギー治療用である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

4 皮膚アレルギー治療用が接触性アレルギー治療用である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

10 投与単位表面あたりの投与量が10~500mgである特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

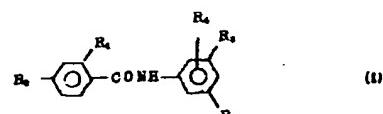
11 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第10記載の免疫疾患治療用。

12 製剤の投与形態がカプセル剤である特許請求の範囲第11項の免疫疾患治療用。

13 製剤の投与形態が注射剤である特許請求の範囲第12項の免疫疾患治療用。

であることを発見し、これららの製造方法に関する特許として、特願昭47-57585, 48-19899, 48-44922, 48-45990, 48-72451, 48-140111を出願した。

本発明者らは上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンメアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討をおこなった結果、これら化合物のうち次の一般式由



[式中、R<sub>4</sub>は水素基、又は-O-C(=O)-I( Iは低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R<sub>5</sub>は水素原子、又は低級アルキル基、フェニル基換低級アルキル基、又はヘロゲン原子を示す。R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、ニトロ基、低級アルキル基又はヘロゲン原子を示し、R<sub>3</sub>は2'又は4'位に置換された水素基、低級アルコキシ基、又は-O-C(=O)-I( Iは上記で示すものと

同じ意味をもつ）、又は-0-0H<sub>2</sub>000Eを示す）で示される化合物が強い免疫抑制作用を示し、個々の免疫学的反応に伴なうアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

筆者、多様手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤として、シクロホスファミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン等の調節作用をもつ化合物が知られ、又マイトマイン、ヒューロマイシン等の広範囲抗生物質が知られているが、それらの作用は主として非特異性に基づくものであり、又対症療法的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも長期投与では重篤な副作用が認められるため長期の連続投与が命美とされる自己免疫疾患等の治療薬としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫疾患抑制剤の特徴成分である一般式Ⅰで示される化合物は、これら全般的にと異なりその作用は細胞特異性に基づくもので

なく、極めて毒性の少ない化合物であって、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患等に自己免疫疾患を発症する疾患の活性物質として極めて有用である。不免疫抑制は活性成分として上記一般式Ⅰで示されるベンズアニリド誘導体、の1種又は2種以上に適用の不活性を薬用基体を加え又は加えない組成物である。

一般式Ⅰで示される化合物の免疫作用は以下の試験結果から明らかにされた。

#### <実験試験>

本発明の化合物の過敏性アレルギー反応に対する抑制効果は、例えは Lagrange (Lagrange, P. H. et al. J. Exp. Med. 149, 526(1974)) の方法により、SRBCをアジュベンドなしにマウス脾臓足底皮下注射して免疫した後、4日後に他方の足底に抗原SRBCを接種して誘発される足底腫脹を24時間後に測定し、免疫時(day 0) → 第1回投与 → 又は誘発時(day 4) → 第2回投与 → に化合物Ⅰを投与

したときの腫脹の程度を比較することにより評価される。

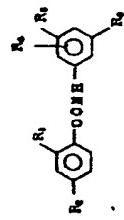
例えば、第1回にSRBC接種により誘発される過敏性アレルギー反応に対する化合物Ⅰの効果を示すとし、実験1は免疫時にかける投与結果を、実験2は誘発時にかける投与結果を、左に腹腔内注射、右に経口投与の結果を示す。第1回に示した様に誘発時(day 4)に化合物Ⅰを投与したものは腹腔及び経口のいずれの投与でも混雑腫脹が抑えられ、特に1-4mg/マウス(10-20mg/kg)の投与では完全にこれを阻止した。しかし、誘発時(day 0)に投与したものではその抑制は弱いか、又は殆んどみられない。

一般式Ⅰで示される主なる化合物についてその1種/マウスを免疫時及び誘発時に腹腔内投与したときの足底腫脹の抑制率を第1表に示す。

なお、本報には後述する1次抗体産生抑制効果もまとめて示されている。

上記の過敏性アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的な消失効果によるものでないことは、カラダニン標識に対し強い抑制効果を示すワスピリン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物、マウスを投与した場合、上記過敏性アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペプチド、ペプチド、キモスタチン等のプロテアーゼ阻害活性を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことが明らかである。

第一編：機械式の化合物の構造と性質



化合物番号	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$	$\text{R}_4$	$\text{R}_5$	$\text{R}_6$	$\text{R}_7$	活性化アレルギー抑制作用		1次活性化 生存時間
								必須時效半 命	部分活性半 命	
1	OH	H	Cl	4'-OH		Cl		-	++	++
2	OH	H	Cl	4'-OH		Cl		-	++	++
3	OH	H	Cl	4'-OCH <sub>3</sub>		Cl		-	++	++
4	OCOOCH <sub>3</sub>	H	Cl	4'-OCOOCH <sub>3</sub>		Cl		-	++	++
5	OCOOCH <sub>3</sub>	H	Cl	4'-OCOOCH <sub>3</sub>		Cl		-	++	++
6		H	Cl	4'-OCOOCH <sub>3</sub>		Cl		-	++	++
7	OCOOCH <sub>3</sub>	H	Cl	2'-OCOOCH <sub>3</sub>		Cl		-	++	++

化合物	活性基团						生物活性	1次酰胺化活性
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>		
1	OCOCF <sub>3</sub>	H	Cl	4'-OH	O-	O-	-	+
2	OH	H	Cl	4'-OCOCF <sub>3</sub>	O-	O-	-	-
3	OH	H	P	Cl	4'-OH	O-	+	+
4	ClH <sub>3</sub>	ClH <sub>3</sub>	Cl	4'-OH	O-	O-	-	-
5	OH	H	Br	4'-OH	B-	B-	+	+
6	OH	H	Br	2'-OH	B-	B-	-	+
7	CH	H	Br	4'-OCOCF <sub>3</sub>	B-	B-	+	+
8	OCOCF <sub>3</sub> , ClH <sub>3</sub>	H	B-	2'-OCOCF <sub>3</sub>	B-	B-	+	+
9	OH	ClH <sub>3</sub>	H	4'-OH	B-	B-	+	+
10	OH	H	P	4'-OH	O-	O-	-	-
11	ClH <sub>3</sub>	ClH <sub>3</sub>	Cl	4'-OH	O-	O-	-	-
12	OH	H	Br	4'-OH	B-	B-	+	+
13	OH	H	Br	2'-OH	B-	B-	+	+
14	CH	H	Br	4'-OCOCF <sub>3</sub>	B-	B-	+	+
15	OCOCF <sub>3</sub> , ClH <sub>3</sub>	H	B-	2'-OCOCF <sub>3</sub>	B-	B-	+	+
16	OH	ClH <sub>3</sub>	H	4'-OH	B-	B-	+	+
17	ClH <sub>3</sub>	H	P	4'-OH	O-	O-	-	-
18	OH	Cl	O-	4'-OH	B-	B-	+	+
19	OH	N	ClH <sub>3</sub>	2'-OH	Cl	Cl	+	+
20	OH	H	Cl	2'-OH	ClH <sub>3</sub>	ClH <sub>3</sub>	-	-
21	OH	H	NO <sub>2</sub>	2'-OH	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	-	-
22	OH	H	Cl	4'-OH	B-	B-	-	-

化合物	A	電気透				R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	過酸アレルギー抑制作用			生卵抑制作用	1次抗体産生
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>			光度吸収率	細胞殺傷率	細胞殺傷率		
23	OH	H	G1	2'-OH	H	H	-	-	++	+	++	
24	OH	P	G1	4'-OCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	+	++	
25	OOCCH <sub>3</sub>	H	G1	2'-OOCCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	+	++	
26	OH	H	H	4'-OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	+	++	
27	OH	H	H	4'-OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	+	++	
28	OH	P	H	4'-OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	+	++	
29	OH	CH <sub>3</sub>	H	4'-OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	+	++	
30	OH	OP <sub>2</sub>	H	4'-OCH <sub>3</sub>	H	H	+	+	++	+	++	
31	OH	P	H	4'-OCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	-	+	
32	OOCCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	++	-	+	
												U~S55 25~50% 50~75% 75%以上

更に、本発明による化合物の免疫疾患に対する効果は実験的アレルギー性膀胱炎症（BAS）に対する影響を炎症抑制及び治癒効果によっても実証される。即ち、体重約300gのモルモットに膀胱細胞成分である塩酸性蛋白（BP）を膀胱底膜として Freund の完全アシ・バンドと共に接種すると、即日直後より顯著な体重減少と膀胱症状を起こして死亡するが、BP就尿接種後5日目より21日目まで化合物-1を14mg/モルモット毎日1回腹腔内投与した場合には、5例中1例は全く発生せず、他の4例は15~16日目より後續膀胱をきたしたが間もなく膀胱症状は消失し、化合物-1の投与を中止した後も再発はみられず完全に治癒した。

第2図はモルモットのBABに対する化合物-1の発生抑制効果を示す図であり、図中◎高い値マヒ、○両係数マヒ、△腎臓にも及ぶマヒ、●腎死状態、■死亡。PCAはフロイントの完全アグ。

バンド (Pround's Complete Adjuvant), BPは免疫性蛋白を示す。

又、ジニトロクロルベンゼン (DNOB) によって惹起されるモルモットの接触アレルギー反応は、  
誘発時に化合物-1を投与することにより有意に抑制される。

モルモットの耳成皮膚面に 10% DNOBアセトン溶液 0.1ml を塗布して屠殺し、14日後にはモルモットの脛膜部を摘出しした後、0.1% DNOBアセトン溶液を塗布すると、24時間後に脛膜部位に損害を発現、及び腫脹が見られる。

誘発前 48, 24 及び 6 時間前に化合物-1をそれぞれ 10mg/kg を腹腔内投与し、誘発後 24 時間目の皮膚反応を観察し、次の判定基準により比較した。  
15 その結果を第 2 表に示す。

第 2 表 DNOBに対する接触アレルギー抑制効果

化合物-1	疾患反応		
	1	2	3
無投与群	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

+++ 強い発赤と脱毛をともなう強烈  
++ 明らかな発赤と軽度の脱毛  
+ 軽い発赤  
± 無症状の発赤  
- 変化なし

又、体液性抗体の誘導する接触アレルギーであるマウスの全身性アナフィラキシー試験において、誘発時又は誘発時に上記一般式にて示される活性物質を投与すると、アナフィラキシーショック症状の強い抑制効果が認められる。即ち、青白アルブミン 100mg を Pround 完全アジュバンドと組みし、均一な懸滴液として day 系マウスの皮下に注射し、4ヶ月後以下に以下の試験を行った。

この方法によって屠殺されたマウスは、青白ア

ルブミン 100mg を腹腔内に投与すると、75~80 分後にショックを示して死亡する。

第 3 表は化合物-1を誘発時に投与した場合のショック抑制効果を調べ、その結果を示したものである。

第 3 表は代表的本化合物について誘発前に投与した場合の結果を示す。

第 3 表 (I) マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	疾患反応					
	1	2	3	4	5	6
0.25mg/マウス	18	21	22	SV	SV	SV
1.00mg/マウス	22	23	30	SV	SV	SV
効果区	16	25	27	50	88	87

(II) 化合物-1を誘発時に腹腔内投与

第 3 表 (II) 化合物-1を誘発時に腹腔内投与

化合物-1	疾患反応					
	1	2	3	4	5	6
-3	SV	SV	SV	SV	SV	SV
-2	18	15	SV	SV	SV	SV
-12	SV	SV	SV	SV	SV	SV
-27	SV	SV	SV	SV	SV	SV
効果区	15	18	18	30	87	87

(III) 化合物を誘発前及び 6 時間に 1mg/マウス 腹腔内投与  
SV はショック致死したマウス数はショック抑制効果、死亡までの時間割を示す。

第 3 表 (III) は化合物-1を誘発時に腹腔内投与した場合に、対照群がいずれも誘発注射後に強いショック症状を示して死亡するのに對し、一般式の化合物を投与したもののはいずれも高い生存率を示している。

又、一般式で示される化合物はモルモットを用いた受育皮内アナフィラキシー (PAO) の抑制作用を示す。即ち、青白アルブミンと Pround 完全アジュバンドを混合したものを持続してモルモットを免疫し、持られた抗血清を用いて PAO 反応に対する化合物-1の作用を検討した。各物の抗血清を 40μlずつ正常モルモット皮内に投与し、同時に 500μg の化合物-1を腹腔内に投与した。4 時間後、5% の青白アルブミンとエヴァンスブルー染液を腹腔内に注射し、部分性抗血清注射部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。15 の青色

度を示す抗血清の最大稀釈率を end point とすると、第 4 表に示す様に化合物 -1, -2, -12, -27 を投与したセルモットで PCA 反応の抑制がみられた。

5 第 4 表 セルモット PCA 抑制効果

化合物名	抗血清の最大稀釈率		
	経口投与 (100mg/kg)	腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験 1	実験 2
対照品	1060	1024	1558
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	287		

一般式山で示された化合物の 1 次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の赤血球 (SRBC) を抗原として ddY 系マウスに腹腔内注射して免疫を施し、同時に一般式山で表わされる活性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4 日後にその脾細胞を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより証明される。

特開昭52-110835(6)

即ち、SRBC10<sup>6</sup> 個をマウスに静注して免疫を施し、同時に 40<sup>6</sup>, 62.5<sup>6</sup>, 12.5<sup>6</sup> mg/kg の各量の化合物 -1 (第 1 表参照) を腹腔内注射して 4 日後、脾細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第 1 図に示すように、各量の化合物 -1 の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスの SRBC に対する 1 次抗体産生の抑制がみられた。しかし、何様の方法による 2 次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物 -1 においては認められない。

第 5 図は、マウスの 1 次抗体産生に対する化合物 -1 の抑制効果を示すグラフであり、化合物 -1 を投与しない場合の抗体産生細胞数 ( $142 \times 10^6$  細胞) を 100 とし、化合物 -1 の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増強がみとめられる。更に Michell, Dutton (J. Emp. Med. 126, 425 (1967)) の方法によるマウス

5 脾細胞培養を用いた <sup>in vitro</sup> の 1 次抗体産生系において、化合物 -1 の添加により抗体産生細胞数は著しく減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell count には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものではないことが確認された。

第 1 表に一般式山で表わされるベンズアニリド誘導体をそれぞれ 1mg/kg マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた 1 次抗体産生抑制率を示す。

#### 1 <毒 性 >

本発明の化合物の毒性は一般に基底値く、これらの化合物をマウスの腹腔内に 1 回投与した際の急性毒性 ( $LD_{50}$ ) はいずれも 1000mg/kg 以上である。<sup>4</sup> 代表的な化合物について  $LD_{50}$  値を示すと次の通りである。

化合物名	$LD_{50}$ (mg/kg)
1	2400
2	2500
6	2800
7	>3600
12	1100
13	1280
15	2200
19	1800
23	1650
25	2500
27	>3000
28	2800
29	2500
30	2400

化合物 -1 のマウス経口投与では、 $LD_{50}$  は 3600mg/kg 以上ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物 -1 及び化合物 -2 をラットに投与し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ 1 ヶ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の実験試験のうち、セルモットの実験的ア

レルギー性臓器炎疾患 (EAB) は自己免疫疾患の一つと考えられ、人にかかる多発性硬化症 (MS) との関連性が予想されているモデル疾患である。

6-メルカプトブリン及びシクロフォスファミド等の公知の免疫抑制剤は中用量に近い投与量でEAB の炎症を抑制するが、投与中止後には反復を示すことがあることが知られている。

本発明の一実施例で示される化合物は、EAB に対し強い免疫抑制及び抗腫瘍効果を示し、投与中止後も再発がみられない。また公知の免疫抑制剤の様な細胞毒性をもたないため、長期の過剰投与によっても直撃的副作用をうける恐れのない化合物であって、MS 等の自己免疫疾患に対する本発明の有用性として極めて有用なものであると考えられる。

一般式 (1) で示される化合物は強い細胞膜安定化作用をもち、特に化合物 (1) は豚血球の加熱溶血試験でメフェナム酸、インドメタサンと同等の結果を示す。

洗浄等によって起こる細胞アレルギー及び膠原免疫における細胞反応の抑制又は予防にも効果を示すものである。

又、一般式 (1) で示される化合物はそのヒステジン脱羧酵素の阻害作用に基づく抗炎症作用だけでなく、細胞の障壁膜のアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、蕁麻疹、過敏皮膚炎、ジン麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃炎等の治療薬として有用な薬物と考えられる。

本発明の新しい薬用は、免疫学的機序によつてかかる即時型及び遅延型アレルギー疾患、特に自己免疫疾患に対して適用され、活性物質として自己一般式 (1) で示されたペソヌマニリド誘導体の 1 価又は 2 価以上を含むものである。本発明の免疫疾患治療剤は、固体又は液体の医薬用抗体と混合して調製され、経口投与又は非経口投与することができる。経口投与用の固体組成物は圧縮錠剤、カプセル剤、散剤、溶液剤及びトローテ漿を組

成する。前述の薬理試験における化合物 (1) の投与時期と抑制効果の關係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用はおそらくその細胞膜に対する特異的な使用に基づいて、操作リンパ球と抗体の結合、又は細胞膜 (マストセル等) と抗体との結合の阻害等を阻害することによるものと予想される。

EAB、その他の過延型アレルギーに対する薬理試験の結果から、本発明による化合物が過延型アレルギー反応が主たる発症の機軸と考えられている自己免疫疾患、例えばリウマチ熱、慢性關節リウマチ、全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬皮病、多発性硬化症、アレルギー性腎炎、先天性溶血性貧血、慢性白血球減少症、慢性血小板減少性紫斑病、細胞性多発性動脈炎及び皮膚筋炎等に対しても、有効な治療薬としてその効果を發揮し得る可能性が明らかにされた。更に、本発明による化合物は化粧品、化學繊維、皮革及び合成

合する。これら固体組成物を調製するには、自己一般式 (1) で示される化合物の 1 価又は 2 価以上を、例えば乳糖、レバ糖、ソルビット、マンニト、デンプン、糊精カルシウム、アミロベクチン、セロロース等の固体の形を粉末状と混合し、必要に応じ適当な着色料、結合剤等の補助剤を添加するとが出来る。

又、無限水素ナトリウム等の堿基性緩衝液を加えた成形に接着性要請を満したものは、崩壊からの吸収を向上させる効果がある。

経口投与用液体組成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等の通常使用される不活性物質を含む乳剤、懸液剤、混悬剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの調製にあたって適当な促進剤、防腐化剤、甘味料、香料、保存料等を使用することが出来る。注射剤としては、アセトキシメチルガラクトリオース等は媒剤として被覆表面水が用いられるが、本発明の化合物は一般に脂溶性のため、エタノール、ブ

特開昭52-110835(8)

される。後者の薬剤としては、脂肪、ラノリン、ワセリン、パラフィン、グリコール類及び高級アルコール類が用いられ、必要に応じ界面活性剤、保存剤等を加えることが出来るが、水軟膏又は乳水ワセリン等の乳化性基剤、又はワセリン、プラスチベース等の油性基剤を用いるのが適当であり、複数種した活性物質と均一に併和することにより調製される。

本発明に基づく医療用組成物中の活性物質の合量は、使用条件に応じて変えることが出来、必要なならば所要の治療効果が得られる様な比率を組成しなければならない。投与量及び投与回数は施設される疾患の種類、症状、投与経路、患者の年令及び体重等の条件に基づいて決定される必要があるが、一般に過度的な経過をとる自己免疫疾患の治療に用いる際には比較的長期の逐段投与を必要とし、経口投与又は坐薬で処置する場合の1日当たりの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

ロビレンタリコール、もしくは生体内で楽理的に作用しない脂肪族アミン類、例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミンアルコール類、又はタルカミン、ヨーナルタルタルカミン、タルコサミン及びタルタルコサミン等の無アミン類を加えて溶解することが出来る。注射用懸濁液は同様に適当な被膜形成組成物を加えて通常の懸濁注射剤の製法により調製しうる。これら注射用組成物は、例えば、分散剤、強化剤、無毒化剤、安定化剤の如き慣用の補助剤を加えて処方され、注射用軟膏又は注射用懸濁液として瓶器条件下に調製し、密閉アンプル又はピンに充填される。

非経口投与用の製剤としては、注射剤以外に坐薬及び軟膏用が含まれる。前者はカカオ脂、ラクリン脂、イムヘクゼン等の慣用の基剤を用い、必要に応じ界面活性剤、保存剤、その他の補助剤を加え、本発明の活性物質の散粉末と混合して成膜

好みしくは20~500mg、毎日もしくは2~5日かきに投与するのが適当である。注射剤は、筋肉内注射が好みしいが、必要に応じ皮下、静脈内又は固節結節による投与も採用しうる。1日当たりの投与量は20~500mgが適當で、2~3回に分割して投与することも出来る。軟膏剤は接触アレルギー及びシンスル、環状等のアレルギー性反応疾の治療及び炎症の予防に用いられ、活性物質として1~20%、好みしくは2~10%を含む既に適当な基剤と混合したもの用い、直接患部に塗布する。

自己免疫式で示されるベンズアニリド誘導体は公知の方法により容易に調製することが出来る。例えば、サリチル酸誘導体のカルボキシル基を酸ハロゲン体となし、ビリジン、3,8-ジメチルアニリン又はトリエチルアミン等の存在下に不活性溶媒中で所要のアニリン誘導体と結合させることにより、目的のベンズアニリド誘導体が得られる。又、サリチル酸誘導体を酸ハロゲン体とすること

なく三塩化鉄、又は塩化テオニル等の脱水存在下に直鎖アニリン誘導体と反応させることにより、調製することも出来る。

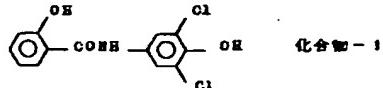
これらの反応において、サリチル酸誘導体又はその他のハロゲン化物の2位が水酸基である場合はアセチル基等で保護したのち結合することが好みしく、反応後必要に応じ常法により脱保護を行うことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド誘導体の水酸基は必要に応じカルボン酸、又は酸ハロゲン化物を適当な脱水剤又は酸ハロゲン化剤の存在下で反応させ、エステル化することが出来る。

以下この実験例を示す。

#### (実験例1)

5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの調製法



アセチルサリチル酸 258 g と塩化デオニル 100 g を加え 35°C で一夜搅拌した後、過剰の塩化デオニルを減圧蒸去し、その残渣を 100 ml のアセトンに溶解し、アセチルサリチル酸塩化物のアセトン溶液を調製する。

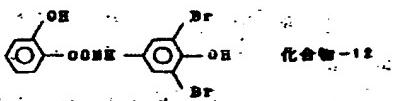
2', 6'-ジクロル-4'-アミノフェノール 637 g をアセトン 100 ml に溶かし、ヒリシン 0.02 g を加え、この溶液を搅拌しながら、450 ml のアセチルサリチル酸より調製した無クロライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧蒸縮し、残液に酢酸エチルを加えて溶解し、水、ついで 1 気圧氷温水浴液で洗浄した後、酢酸エチルを減圧蒸去し、残液にタノール、2 気圧氷温化水トリクム水溶液各 100 ml を加え、搅拌後搅拌し、しかし葉、2 气圧氷温水浴液で酸性になると沈殿が析出する。アセトナー水系で再結するとときに、5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアーリドの白色斜状結晶 662 g を得る。このもののIRは 217~219 cm<sup>-1</sup> を示す。

収率 49%

融点 222~223°C

## 【実験例 5】

5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアーリドの調製法



2', 6'-ジクロル-4'-アミノフェノール 637 g とヒリシン 0.02 g をテモドリン 50 ml に溶解し、アセチルサリチル酸 258 g から前段により調製した無塩化物のアセトン溶液 100 ml を滴下する。

以下、実験例 1 と同様の操作により 5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアーリドの灰褐色結晶 662 g を得る。

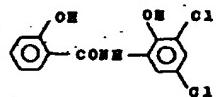
収率 78%

融点 182~187°C

て、收率は理論量の 78% である。

## 【実験例 2】

5', 5'-ジクロル-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの調製法

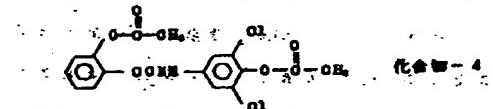


6'-ブイノ-2', 6'-ジクロロフェノール 179 g 及び 2', 3'-ジメチルアニリン 25 ml をアセトン 50 ml に溶解し、0~5°C に冷却したのも、アセチルサリチル酸 178 g より実験例 1 の方法で調製した無クロライドのアセトン溶液を滴下する。

反応液を減圧蒸縮し、残液を 2 気圧氷温化水トリクム水溶液 100 ml を加え氷温で搅拌し、酢酸エチル化を行ったのも、残液酸性として生成する沈殿を分離し、活性炭で脱色後、アセトナー水系で再結晶するとときに、5', 5'-ジクロル-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの白色斜状結晶

## 【実験例 3】

5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアーリドの調製法

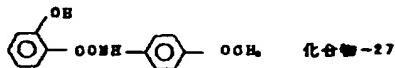


実験例 1 で得られた 5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアーリドを用いた無クロライドのアセトン溶液 100 ml を用いて、水浴槽 50 ml 中に溶解し、搅拌しながら減圧蒸留装置を用い、0~5°C で一夜間蒸留を行う。反応後、水水 500 ml 中に反応液を注入し、析出する白色の沈殿物を採取し、水洗、無酸性メタノールで再結晶すると 2', 5'-ジクロロ-2', 4'-ジヒドロキシベンズアーリドの白色斜状結晶 465 g を得る。このもののIRは 164~166 cm<sup>-1</sup> で收率は理論量の 73% である。

[ 天數們 5 ]

### 2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンメアリ

メモ録

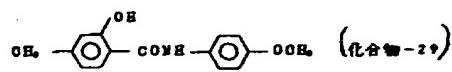


D-アエシジン 34P、ヒリシン 45Pを200.40  
アセトンに溶解し、室温で操作下にナセチルナリ  
デル酸5タから調製した強タロライド溶液を滴下  
し、更にC<sub>1</sub>~2時間攪拌して結合を完了する。

以下実験例 1 と同様の操作により目的とする 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアリドが得られる。收得量 42% (収率 62%)、融点 162~

15 [失敗例 4]

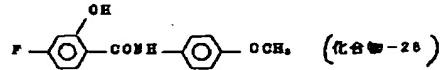
2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシ  
-ベンズアニリドの製造法



4-メチルアセチルアリテル酸 $\beta$ -タを溶媒により脱クロライドとした後、200mlのアセトンに溶解する。一方、2-アニシジン 52g、ジメチルアミン 51g を 100mlのアセトンに溶解し、冰浴搅拌下に前記アセトン溶液を滴下し、更に1~2時間搅拌する。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルに溶解し、実験例1と同様の操作により目的とする2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアニリドが得られる。収率量 53g (収率 88%)。融点 185~186℃である。

( 天職傳 )

4-ブロモ-2-ヒドロキシ-4'-メトキシ  
-ベンズアニリドの製造法



4-ブロム-アセチルナリナル酸5.9を常法により酸クロライドとし、アセトン 50mlに溶解する。別に、アセトン 125 mlにローラニジン 31.3 g とジメチルアニリン 45mlを溶解し、前記アセトン溶液を冷暗所浴下に滴下する。更に2時間後拌し充後、アセトンを減圧留去し、2N-HaOH 50mlを加え放置で一夜搅拌し、2H-HaO1℃, H4 以下に調整する。生成する沈殿を分離し、ベンゼン-リグロインから再結晶することにより目的とする4-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアニリド 4.2g を得る。(収率 63%) 溶点 120~125℃である。

以下実施例として本発明の免疫疾患治療剤の種々の組合の実験例を示す。

古川カプセル館

種口投与に通用されるカプセル剤は、例えば次の様な組成で活性物質A.I(本発明の一般式中の化合物類以下同じ)と賦形剤と共に混合し

電セラチンカプセルに充填することにより開発  
しうる。

A. I	5 mg
乳 糖	15 mg
でんぶん	40 mg
タ ル ク	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

## 口 咳 痰

压縮製剤は、例えば次の様な配合組成で均一に混合し、通常の製剤製造法により調製する。必要に応じ適当な崩壊性試験を加えてもできる。

A. I	10.0mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	10.0mg
アビセル	7.5mg
でんぶん	5.0mg
タルク	7mg
ステアリン酸グリセリル	2mg

特開昭52-110835 (1)

活性物質に活性物質(A.I.)の微粉末を加えて均一に混合して調製される。

A.I. 55(w/v)

教育薬剤 75%

#### 四 生・死

カカオ脂、ラクリン脂、イムヘウゼンエキス等、通常の服用法前に使用しうる基剤と活性物質(A.I.)の微粉末を均一に混合し、調製する。

例えば次の様な組成で通常の生葉の製造によって調製しうるが、基剤は空気硬化をうけ、着色しやすいため結果は以下に該当し、アンプルに充填する。

A.I. 20% (w/v)

ステアチカルガミン 50%

ベンジルアルコール 10%

直乳酸ソーダ 0.2%

活性用蒸留水 100% 全量100ml 225~250

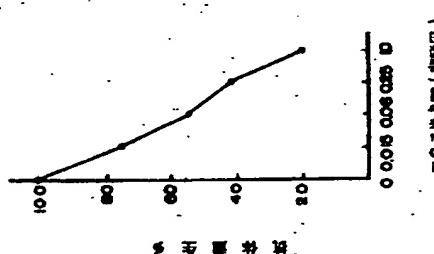
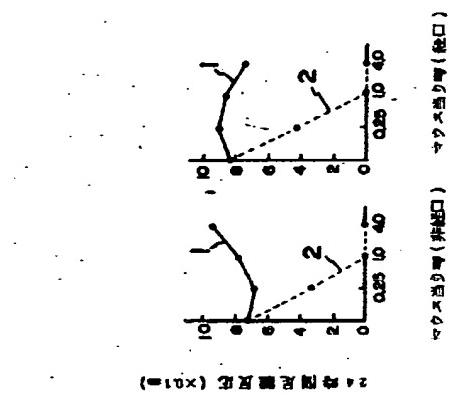
#### 五 教育剤

ワセリン又はプラスチベース等の活性物質及び乳水教育、乳水軟膏又は乳水ワセリン等の乳

#### 圖面の簡単な説明

第1回はBRDG装置により調製される活性塗アレルギーの抑制に及ぼす化合物1の影響。横軸は24時間後、マウス足底組織(X51=)を示し、縦軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮膜内包及び経口投与量を示す。第2回はモルセットによるEAT(実験的アレルギー性臍管腫瘍)に対する化合物1の炎症抑制率を示す。図中、○は細い斜線、◎は粗い斜線、●は同後斜線、◎は無斜にも互ぶ斜線、●は横死状態、◎は死亡を示し、POAはFreund'sの完全アソシバンドを、NPは非活性蛋白を示す。

第3回は本発明の化合物1がマウスの1次抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ横軸は抗体産生の量、縦軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮膜投与量を示す。



特許出願人

財團法人 教育生物化学研究会

代 理 人

矢 股 式

(外 1 号)

特開昭52-110835(14)

第1頁の続き

⑦發明者 高松旦

横浜市戸塚区俣野町1403番地 下

リームハイツ7棟206号

森侈朗

藤沢市善行3の6の6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**